Aus dem Pharmakologischen Institut der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Hans Herken

DER EINFLUSS VON STEROIDHORMONEN AUF DEN HEXOBARBITALABBAU BEI DER RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Veterinärmedizin

an der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Werner Grams

Tierarzt aus Lobsens/Westpr.

Berlin 1962

Journal-Nr. 372

1962

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus dem Pharmakologischen Institut der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Hans Herken

DER EINFLUSS VON STEROIDHORMONEN AUF DEN HEXOBARBITALABBAU BEI DER RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Veterinärmedizin

an der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Werner Grams

Tierarzt aus Lobsens/Westpr.

Berlin 1962

Journal-Nr. 372

Dekan: Professor Dr. med. vet. L. Felix Müller
Referent: Professor Dr. med. Herbert Remmer
Korreferent: Professor Dr. med. Helmut Kewitz

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 19. VII. 62

. Bei der Ratte, nicht aber bei anderen Tierarten tritt in der Dauer der Narkose nach Gabe kurzwirkender Barbitursäureabkömmlinge ein geschlechtsspezifischer Unterschied hervor (HOLCK, KANAN, SMITH und MILLS 1937). Weibliche Ratten schlafen 2 - 3 mal länger als männliche. Auch nach Orchidektomie verlängert sich die Dauer der Narkose und nähert sich dem Niveau weiblicher Ratten.

Werden langwirkende Barbiturate, wie Barbital und Phenobarbital, appliziert, dann ist die Narkosedauer bei männlichen und weiblichen Ratten gleich (HOLCK, KANAN, MILLS und SMITH 1937).

Nach Adrenalektomie beobachtete RICHARDS (1941) eine annähernd gleichlange Dauer der Hexobarbitalnarkose bei erwachsenen männlichen und weiblichen Ratten, so daß der Geschlechtsunterschied bei Ratten, denen die Nebennieren entfernt waren, nicht auftrat. Mit Cotison und ACTH-Gaben gelang es WINTER und FLATAKER (1952) die durch Adrenalektomie bedingte Verlängerung der Hexobarbitalnarkose zu verkürzen. Desoxycorticosteron zeigte nach Adrenalektomie keinen schlafzeitverkürzenden Effekt.

Mit dem Einfluß von Steroidhormonen der Keimdrüsen und der Nebennieren auf die Schlafdauer des kurzwirkenden Pentobarbitals beschäftigten sich auch ROBILLARD, D'IORIO und PELLERIN (1954). Die genannten Autoren versuchten die Wirkung der Hormone der Keimdrüsen und der Nebennieren durch operative Entfernung dieser Drüsen auszuschalten und ihre Wirkung auf die Dauer der Narkose durch Substitution zu prüfen. ROBILLARD und Mitarb. konnten dabei feststellen, daß die Narkosedauer sowohl nach Kastration als auch nach Adrenalektomie in gleicher Weise zunimmt. Ebenso wurde die Dauer der Narkose von Ratten, bei denen beide Operationen durchgeführt wurden, denen also Hoden und Nebennieren entfernt wurden, in gleichem Umfang verlängert. Mit Cortisongaben von 50 mg/kg an 3 Tagen konnte die Schlafzeit wieder auf den Normalwert gebracht werden. Merkwürdigerweise gelang es den Autoren nicht, unter gleichen Versuchsbedingungen durch Applikation von Testosteron, die Dauer der Schlafzeit zu verkürzen. Aus in vitro Versuchen, in denen Leberschnitte mit Pentobarbital inkubiert wurden, schlossen die Autoren, daß die Entgiftung dieses Barbiturates unter dem Einfluß der Keimdrüsen und der Nebennieren steht.

COOPER und BRODIE (1954) stellten fest, daß Hexobarbital und Pentobarbital ihre Wirkung durch Oxydation der Seitenkette verlieren. Der Abbau erfolgt mit Hilfe oxydierender Enzyme der Lebermikrosomen, so daß die Wirkungsdauer dieser Verbindungen von der Oxydadationsgeschwindigkeit abhängig ist. QUINN, AXELROD und BRODIE (1954) vermuteten, daß die geschlechtsspezifische Differenz in der Dauer der Narkose nach Gabe kurzwirkender Barbiturate auf Unterschieden in der Oxydationsgeschwindigkeit beruht. Es gelang ihnen zu beweisen, daß Hexobarbital in vitro durch Homogenat aus Lebern von weiblichen Ratten, die über längere Zeit Testosteron erhielten, schneller abgebaut wurde. Dieser Versuch kann als Beweis dafür angesehen werden, daß die Oxydation von Hexobarbital bei der Ratte unter dem Einfluß von Testosteron beschleunigt wird.

Andererseits zeigten Versuche von AXELROD (1956), daß eine Verzögerung der Dauer der Hexobarbitalnarkose nach Vorbehandlung mit Östradiol bei männlichen Ratten möglich ist.

Auch Glykocorticoide der Nebennierenrinde haben einen Einfluß auf die Dauer der Hexobarbitalnarkose. Aber nur bei weiblichen Ratten war es möglich, die Dauer der Narkose durch geringe Dosen von Rindensteroiden zu verkürzen (REMMER 1958). Der Abbau des Hexobarbitals in der Leber war dabei beschleunigt. Bei männlichen Ratten konnte eine Verkürzung der Narkosedauer nicht erreicht werden. In diesen Untersuchungen konnte ebenfalls gezeigt werden, daß die Aktivität der Mikrosomenenzyme nach Adrenalektomie beträchtlich abnimmt. Durch Substitution mit Glykocorticoiden läßt sich bei adrenalektomierten männlichen und weiblichen Ratten die normale Aktivität dieser Enzyme wieder herstellen (REMMER 1958).

Die beschriebenen Versuche ergaben eine strenge Korrelation zwischen Narkosedauer und Geschwindigkeit der Oxydation in den Lebermikrosomen, so daß die Wirkungsdauer des Hexobarbitals als brauchbares Maß für die Aktivität oxydierender Enzyme angesehen werden kann.

Diesen Untersuchungen schließt sich die vorliegende Arbeit an. Es galt zu prüfen, ob die bei der weiblichen Ratte bekannte Glykocorticoidwirkung auf die Dauer der Hexobarbitalnarkose (REMMER 1958) auch bei männlichen erwachsenen Tieren möglich ist, und in wie weit sie von der Höhe der Gaben abhängt.

Weiterhin war es interessant zu wissen, in welchem Maße die Dauer der Hexobarbitalnarkose bei jungen noch nicht geschlechtsreifen Ratten durch Glykocorticoidbehandlung beeinflußbar ist, da bei diesen Tieren noch kein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Narkosedauer auftritt.

Auch sollte festgestellt werden, ob Mineralocorticoide eine ähnliche Wirkung auf die Hexobarbitalnarkose hervorrufen können.

Die oben beschriebenen Versuche von ROBILLARD und Mitarbeitern sprechen dafür, daß Testosteron bei Fehlen der Nebenniere nicht in der Lage ist, die Dauer der Narkose zu verkürzen. Dieser interessante Befund wird näher studiert um herauszufinden, worauf der geschlechtsspezifische Unterschied im Abbau von kurzwirksamen Barbituraten, der nur bei der Ratte, nicht aber auch bei anderen Spezies festgestellt wurde, zurückzuführen ist. Wenn auch die vorliegenden Befunde nicht zu einer endgültigen Klärung dieses Problems führen, so können doch einige interessante Beobachtungen, die im Rahmen dieser Untersuchungen gemacht wurden, zur weiteren Aufhellung dieser Fragen beitragen.

Methode

Die für diese Untersuchungen benötigten Versuchstiere waren Sprague-Dawley-Ratten. Ernährt wurden die Tiere mit dem Standardfutter "Altromin", Altrogge (Laage/Lippe). Leitungswasser wurde ihnen zum Trinken gereicht. Die Nebennierensteroide wurden den Versuchstieren in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert, stets subkutan injiziert. Testosteronpropionat erhielten sie ebenfalls subkutan, jedoch in 1,2-Propylenglykol gelöst. Die Anfertigung der Lösungen erfolgte so, daß z. B. eine 150 g wiegende Ratte 0,15 ml der Lösungsflüssigkeit erhielt. Da Propylenglykol in solchen Gaben keinen Einfluß auf die Schlafzeit ausübt, wurden die Kontrolltiere nicht mit der Lösungsflüssigkeit behandelt.

Die Adrenalektomie wurde auf folgende Weise vorgenommen: Zunächst wurden den Tieren in Äthernarkose ein Hautschnitt auf dem Rücken angelegt. Nach Durchtrennung der Lendenmuskulatur und des Bauchfells konnten die Nebennieren mit einer Pinzette erfaßt und abgequetscht werden, ohne daß es zu einer wesentlichen Blutung kam. Die Wundversorgung erfolgte mit Penicillinpuder, und anschließend wurde die Hautwunde geklammert. Nach der Adrenalektomie erhielten junge Tiere 3,0 ml, erwachsene Ratten 5,0 ml einer physiologischen Kochsalzlösung infundiert. Tiere, die so behandelt wurden, konnten die Folgen der Adrenalektomie länger überstehen. Die Mortalität der operierten Ratten war relativ gering. Auch Sekundärinfektionen wurden kaum beobachtet. Als Trinkwasser erhielten diese Ratten statt Leitungswasser physiologische Kochsalzlösung.

Den Kontrollratten wurden die gleichen Schnitte angelegt, ohne jedoch die Nebennieren zu entfernen.

Zur Kastration wurde bei männlichen Ratten ein Hautschnitt im Skrotum und nach Entfernen der Hoden eine Ligatur am Samenstrang angelegt.

Für die Ovariektomie genügte ein Hautschnitt auf dem Rücken. Wie beim Entfernen der Nebennieren wurden hier die Ovarien mit einer Pinzette erfaßt und abgequetscht, ohne daß es zu einer erheblichen Blutung kam.

Die Dauer der Narkose wurde auf folgende Weise getestet: Als Ende der Narkosedauer wurde derjenige Moment bezeichnet, in welchem sich die Ratten aus der Seitenlage aufrichteten und sich fortzubewegen versuchten. Die Abweichungen von den in den Tabellen angegebenen Durchschnittsgewichten der Ratten betrugen höchstens 15 g innerhalb einer Versuchsgruppe.

Erwachsene männliche Ratten erhielten 150 mg/kg Evipan i. p., während bei weiblichen 100 mg/kg und bei jungen Tieren 75 mg/kg Evipan injiziert wurden, wenn die Dosierung nicht anders angegeben ist.

Zur Berechnung der Streuung (mittlere Abweichung) und der Signifikanz wurde folgende Formel verwendet:

a) Streuung: $\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma(\bar{M}-x-)^2}{n-1}}$

b) Signifikanz: $t = \frac{\bar{M}_1 - \bar{M}_2}{\sqrt{\varepsilon_1^2 + \varepsilon_2^2}}$ $\left[\varepsilon^2 = \frac{\sigma^2}{n}\right]$

c) P-Wert: Wahrscheinlichkeit der signifikanten Differenzen zwischen beiden Mittelwerten.

Die Bestimmung des Evipanabbaus in vitro wurde nach der von REMMER modifizierten Methode nach BRODIE (1953) wie folgt ausgeführt:

Die Versuchstiere wurden in leichter Äthernarkose dekapitiert. Sofort nach dem Ausbluten wurde die Leber entnommen und durch ein Sieb gerieben. 2 g Leber wurden in 10 ml Standardlösung mit einem pH von 7,4 , bestehend aus KCl 1,1 % (77 Teile), Glukose 5,5 % (3 Teile), Phosphatpuffer pH 7,4 (20 Teile), homogenisiert und anschließend bei 0° C bei 10.000 U/min. 10 min. zentrifugiert. Die überstehende Lösung wurde nun als "Supernatant" zur Inkubation benutzt.

Der Inkubationsansatz erfolgte in 25 ml Erlenmeyerkölbchen: 2,0 ml Supernatant, 1,0 ml Evipan-Na (2 uMol/ml), 3 mg $MgSO_4$ (0,5 ml einer 0,6 % Lösung), 12 mg Nikotinsäureamid (0,5 ml einer 2,4 % NSA-Lösung), 1,0 ml Puffer pH 7,4 , 0,25 mg TPN. Bei 37° C wurden die Erlenmeyerkölbchen im Wasserbad 30 min. inkubiert. Zur Extraktion wurden 3,0 ml Inkubat + 20,0 ml Petroläther + 1 g NaCl 45 min. geschüttelt und anschließend zentrifugiert. Dann wurden 15 ml Petroläther entnommen und 5 ml Bicarbonatpuffer mit einem pH von 11 hinzugefügt und 3 - 4 min. geschüttelt. Die untere Phase (Evipan und Puffer) wurde nun mit der Pipette abgesaugt. Diese wässrige Lösung wurde im Spektrophotometer bei 230, 245, 255, 270 und 300 mu gemessen.

Ergebnisse

Zunächst wurde die Frage geprüft, ob die bekannte Wirkung der Glykocorticoide auf die Hexobarbitalnarkose auch eine Dosisabhängigkeit aufweist. Um diese Beziehung festzustellen, war es gleichgültig, welches Glykocorticoid verwendet wurde. Wegen der dem Cortison gegenüber stärkeren Wirkung des Prednisolons und seiner Derivate und weil diese Substanz in größerem Umfange zur Verfügung stand, wurden die Versuche mit Urbason (6-Methylprednisolonacetat) in Kristallsuspension durchgeführt. Von dieser Substanz benötigt man zur Behandlung von Krankheiten des Menschen je nach Schwere des Krankheitsbildes etwa 20 - 40 mg, während eine Cortisonbehandlung 25 - 100 mg erfordert.

Bereits nach einer Injektion von 5 mg/kg war bei erwachsenen, weiblichen Ratten (Tab. I) 48 Std. nach der Vorbehandlung die Narkosedauer um die Hälfte signifikant verkürzt. 1/10 dieser Dosis hatte keine Wirkung. Dagegen zeigten männliche erwachsene Tiere diesen deutlichen Effekt nicht (Tab. II). Es war bekannt, daß männliche Ratten diese Art der Wirkung der Glykocorticoide nicht aufweisen. Es zeigte sich aber, daß höhere Gaben einen wenn auch geringeren schlafzeitverkürzenden Effekt auslösen. Erst die zehnfache Dosis verkürzte die Narkosedauer männlicher Ratten in gleichem Maße wie bei weiblichen Tieren. Bei erwachsenen Ratten beiderlei Geschlechts trat eine Abhängigkeit von der Höhe der Dosierung auf. Diejenigen Versuchsgruppen, bei denen trotz unterschiedlicher Dosierung die gleichen Schlafzeiten auftraten, wurden zusammengezogen. Dies traf zu sowohl für die mit 1 und 2 mg/kg als auch für die mit 10 und 20 mg/kg Prednisolonacetat vorbehandelten Gruppen.

Die geringgradige Wirkung von Glykocorticoiden auf die Hexobarbitalnarkose bei erwachsenen männlichen Ratten veranlaßte uns, den Einfluß dieses Steroidhormons an noch nicht geschlechtsreifen jungen männlichen und weiblichen Ratten zu untersuchen. Die Kontrollgruppen dieser Versuchstiere, sowohl der männlichen als auch der weiblichen Gruppen hatten nach einer Evipangabe von 75 mg/kg i.p. eine etwa gleichlange Narkosedauer von 40 - 50 Minuten, so daß die Geschlechtsabhängigkeit der Narkosedauer, die bei alten Ratten zu beobachten war, nicht festzustellen war.

Nach einer Vorbehandlung dieser jungen Ratten (Tab. III und IV) mit 1 mg/kg 6-Methylprednisolon an 3 Tagen, 24 Std. nach der letzten Injektion getestet, verkürzte sich die Dauer der Narkose bei männlichen und weiblichen Tieren signifikant um 30 - 40 %. Eine längere Vorbehandlung mit dieser Dosis steigerte die Schlafzeitverkürzung nicht. Erhöht man jedoch die Gaben auf das Doppelte, erhalten junge Ratten also 3 Tage 2 mg/kg 6-Methylprednisolon, so ist die Dauer der Evipannarkose 24 Std. nach der letzten Injektion, bei jungen Ratten beiderlei Geschlechts um die Hälfte verkürzt. Trotz längerer Vorbehandlung ist eine weitere Beschleunigung des Evipanabbaus nicht zu erreichen.

Nun erhob sich die Frage, ob Mineralocorticoide, wie Glykocorticoide, die Dauer der Hexobarbitalnarkose zu beschleunigen vermögen. Deshalb wurden Schlafversuche an erwachsenen männlichen und weiblichen Ratten mit Desoxycorticosteronacetat durchgeführt. Als Applikationsform wurde Cortenil (Desoxycorticosteronacetat) in verschieden hoher Dosierung subkutan injiziert (Tab. V und VI). Diese Versuche zeigten, daß das Mineralocorticoid DOCA bei erwachsenen männlichen und weiblichen Ratten die Hexobarbitalnarkose nicht verkürzt. In den meisten Versuchen tritt eine geringe Verlängerung der Narkosedauer auf, die in einigen Fällen sogar 30 - 40 % beträgt. Sie ist aber weder dosisabhängig noch stark signifikant, so daß diese Verlängerung nicht bewertet werden kann. Somit kann gesagt werden, daß Mineralocorticoide nicht den gleichen Effekt besitzen wie Glykocorticoide.

Weiterhin wurde die Wirkung des Steroidhormons der männlichen Keimdrüse auf die Dauer der Hexobarbitalnarkose bei noch nicht geschlechtsreifen normalen männlichen und weiblichen Ratten untersucht. (Tab. VII und VIII). Eine einmalige Vorbehandlung mit Testosteronproponiat in einer Dosierung von 1 - 10 mg/kg, 24 Std. später getestet, zeigte keinen verkürzenden Einfluß auf die Narkosedauer. Aber nach einer 3 maligen Vorbehandlung von 1 mg/kg Testosteron wurde bei jungen weiblichen Ratten eine signifikante Schlafzeitverkürzung beobachtet. Junge männliche Ratten wiesen bei gleicher Dosierung nur eine geringfügige, nicht signifikante Verkürzung der Schlafdauer auf. Mit Erhöhen der Gaben auf 2 mg/kg Testosteron nahm die Verkürzung der Narkosedauer zu und wurde auch bei männlichen Ratten signifikant. Eine weitere Steigerung der Dosierung auf 5 mg/kg Testosteron verstärkte die Narkoseverkürzung bei weiblichen Ratten nicht, wohl aber konnte bei männlichen Tieren ein weiterer Anstieg der Schlafzeitverkürzung beobachtet werden. Dieser Effekt war nicht von der Behandlungsdauer abhängig, denn weitere Vorbehandlung in gleicher Dosierung, 24 Std. nach der 9. Gabe getestet, steigerte die bereits erreichte Narkoseverkürzung nicht.

Eine erhebliche signifikante Verlängerung der Dauer der Hexobarbitalnarkose trat bei erwachsenen männlichen Ratten nach Orchidektomie auf (Tab. IX). Diese Tiere wurden zunächst 14 Std. nach der Kastration getestet, wobei bereits eine 30 % Verlängerung der Schlafzeit beobachtet werden konnte. Ein zweiter Schlaftest 26 Std. nach der Orchidektomie ergab ein weiteres Ansteigen der Narkosedauer um 45 % im Verhältnis zum Kontrollwert. Bereits 48 Std. nach der Kastration war das Maximum der Schlafzeitverlängerung eingetreten und veränderte sich auch bis zum 11. Tag nach der Operation nicht. Wenn dieser Versuchsgruppe eine einmalige Injektion von 2 mg/kg Testosteronpropionat appliziert wurde, trat überraschenderweise bereits nach 24 Std. eine Verkürzung der Schlafzeit bei kastrierten Ratten auf, wobei die durch die Orchidektomie bedingte Verlängerung der Narkosedauer wieder ausgeglichen und dem Normalwert angepaßt wurde.

Um den endokrinen Einfluß, sowohl der Nebenniere als auch der Keimdrüsen auszuschalten, wurden zunächst Versuche mit noch nicht geschlechtsreifen, adrenalektomierten Ratten vorgenommen (Tab. X und XI).

Nach der Adrenalektomie ohne jegliche Behandlung trat bei jungen, noch nicht geschlechtsreifen Ratten, sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen, eine gleichlange signifikante Verlängerung der Narkosedauer auf.

Am 2. Tage nach der Operation begann bei diesen Versuchstieren die tägliche Behandlung mit Steroidhormonen. Nach weiteren 3 Tagen erfolgte am 5. Tag nach der Adrenalektomie der Schlaftest mit 75 mg/kg Hexobarbital (i.p.).

Hier zeigte Urbason (6-Methylprednisolonacetat) in einer Dosis von 5 mg/kg eine so starke Wirkung, daß die Narkosedauer dieser so behandelten Versuchsgruppen erheblich niedriger war als die Schlafzeit ihrer scheinoperierten Vergleichsgruppen. Aus diesem Grunde wurde zu einer Behandlung mit 2 mg/kg Hydrocortisonacetat übergegangen, die bei jungen, adrenalektomierten Ratten lediglich einen substituierenden Effekt besaß.

Das männliche Keimdrüsenhormon, welches in einer Dosierung von 2 und 5 mg/kg bei jungen normalen Ratten die Schlafzeit signifikant verkürzte, zeigte keinen Einfluß auf die Dauer der Hexobarbitalnarkose junger adrenalektomierter Tiere. (Tab. XI). Auch wenn Testosteronpropionat (3 mal 5 mg/kg) mit Hydrocortison (3 mal 2 mg/kg) zusammen appliziert wurde, konnte eine Wirkungsverstärkung nicht erreicht werden (Tab. X).

Erwachsene Ratten wurden ebenso am 5. Tage nach der Adrenalektomie, allerdings mit 100 mg/kg Evipan (i. p.) getestet.

Eine Verlängerung der Narkosedauer wurde auch bei erwachsenen männlichen Ratten nach Adrenalektomie beobachtet. Merkwürdigerweise war die Verlängerung nach Entfernen der Nebennieren bei weiblichen erwachsenen Ratten geringer, so daß adrenalektomierte geschlechtsreife Tiere eine annähernd gleiche Schlafzeit aufwiesen, während bei den scheinoperierten erwachsenen männlichen und weiblichen Kontrollen die bekannte geschlechtsspezifische Differenz festzustellen war (Tab. XII).

Weiterhin zeigte sich, daß nicht nur junge weibliche und männliche Ratten mit einer dreimaligen Hydrocortisongabe von 2 mg/kg zu substituieren waren, sondern auch erwachsene männliche adrenalektomierte Ratten. Auffallenderweise genügte die gleiche Hydrocortisongabe bei erwachsenen weiblichen Tieren nicht, um die durch Adrenalektomie bedingte Schlafzeitverlängerung dem Kontrollwert anzugleichen. Erst eine Steigerung der 3 maligen Gaben auf 10 mg/kg Hydrocortisonacetat bewirkte auch bei weiblichen erwachsenen, adrenalektomierten Ratten einen substituierenden Effekt. Die gleiche Dosis männlichen erwachsenen, adrenalektomierten Ratten gegeben, besaß eine viel stärkere Wirkung, so daß die Schlafzeit dieser Versuchsgruppe sogar noch um 30 % geringer als diejenige der scheinoperierten Kontrolle war.

Es galt nun festzustellen, inwieweit die Dauer der Hexobarbitalnarkose von Nebennieren und Keimdrüsen bei erwachsenen männlichen und weiblichen Ratten beeinflußt wird. Deshalb wurden Versuche an

adrenalektomierten und orchidektomierten bzw. ovariektomierten Ratten vorgenommen. Am 2. Tage nach dem Entfernen der Nebennieren und der Keimdrüsen begann bei diesen Ratten die Behandlung mit Steroidhormonen (Tab. XIII, XIV und XV). Nach 3 maliger täglicher Injektion von Hydrocortison bzw. Testosteron wurde 24 Std. nach der letzten Injektion der Narkosetest mit 100 mg/kg Evipan durchgeführt. Diese Tiere wurden dann noch an 2 weiteren Tagen vorbehandelt und 24 Std. nach der letzten Gabe wurde der Evipanabbau in vitro geprüft.

Signifikante Verlängerungen der Narkosedauer wurden bei diesen Ratten, denen sowohl die Keimdrüsen als auch die Nebennieren entfernt waren, festgestellt. Kastrierte und adrenalektomierte männliche und weibliche Tiere hatten eine annähernd gleichlange Narkosedauer (Tabellen XIII, XIV und XV). Bei diesen so operierten Ratten trat also der geschlechtsspezifische Einfluß auf die Dauer der Hexobarbitalnarkose, der normalen erwachsenen Ratten eigen ist, kaum hervor.

Hydrocortison in einer Dosierung von 2 mg/kg, die bei noch nicht geschlechtsreifen adrenalektomierten männlichen und weiblichen Ratten und bei erwachsenen adrenalektomierten männlichen Tieren einen substituierenden Effekt besitzt (Tab. XII), konnte auch hier lediglich bei männlichen kastrierten und adrenalektomierten Ratten die Schlafzeit der Versuchsgruppe der Narkosedauer der Kontrollgruppe anpassen. Anders verhielten sich weibliche adrenalektomierte und ovariektomierte Ratten. Hier zeigte sich, daß die bei männlichen Ratten substituierende Dosis von 2 mg/kg Hydrocortison keine Wirkung hat. Erst durch Erhöhen der Gaben auf 10 mg/kg an 3 Tagen appliziert, konnte die Schlafzeitverlängerung nach der Operation auf das normale Niveau der Kontrollgruppe gebracht werden.

Testosteron zeigte in einer Gabe von 3 mal 2 mg/kg bei männlichen und weiblichen kastrierten und adrenalektomierten Ratten keinen Einfluß auf die Hexobarbitalnarkose. Trotz Erhöhen dieser Dosis auf das Fünffache verkürzte sich die Schlafzeit bei weiblichen Tieren nicht. Hydrocortison und Testosteron zusammen appliziert, zeigten lediglich die auch durch Hydrocortison alleine hervorgerufene substituierende Wirkung.

Um den Beweis, daß die getestete Narkosedauer von dem Abbau des Evipans durch oxydierende Enzyme der Lebermikrosomen abhängt, zu stützen, wurden einige Kontrolluntersuchungen vorgenommen, und die Evipanoxydation in vitro bestimmt. (Tab. XIII und XV). Lebersupernatant von männlichen Ratten baute 46 % des Hexobarbitals ab, dasjenige von weiblichen nur 17 %. Der bekannte geschlechtsspezifische Unterschied kommt in diesem Ergebnis deutlich zum Ausdruck. Die Abbaurate verringerte sich um die Hälfte, wenn den Ratten Nebennieren und Keimdrüsen entfernt wurden. Bei adrenalektomierten und orchidektomierte Ratten sank nach 5 maliger Testosterongabe von nur 2 mg/kg die Abbaugeschwindigkeit sogar auf 1/4 des Normalwertes ab, während bei dieser Gruppe sowohl Hydrocortison allein als auch Hydrocortison zusammen mit Testosteron eine doppelt so starke Wirkung auf den Abbau ausübten wie Testosteron allein.

In viel höherer Dosis von 10 mg/kg, 5 Tage lang appliziert, war dagegen Testosteron allein bei adrenalektomierten und ovariektomierten Ratten genau so wirksam wie Hydrocortison und normalisierte den auf die Hälfte abgesunkenen Abbau. In diesem Versuch mit hohen Dosen zeigte es sich nun, daß beide Hormone zusammen appliziert, eine über den additiven Effekt hinausgehende Wirkung auf die Abbaugeschwindigkeit ausüben. Die überraschend hohe Abbaurate näherte sich mit 36 % derjenigen der normalen männlichen Kontrollen.

Diskussion

Die vorliegenden Versuche beschäftigen sich mit dem Einfluß von Steroidhormonen auf die Hexobarbitalnarkose. Obwohl nur in zwei Versuchsreihen zusätzlich auch der Hexobarbitalabbau in vitro nach Inkubation mit Rattenlebersupernatant geprüft wurde, ist es berechtigt, aus der Wirkungsdauer der Hexobarbitalnarkose auf die Abbaugeschwindigkeit in der Leber zu schließen. Der Parallelismus zwischen Dauer der Narkose und Oxydationsgeschwindigkeit beruht auf der Feststellung, daß Hexobarbital und Pentobarbital allein durch Oxydation der Seitenkette ihre narkotische Wirkung verlieren (COOPER und BRODIE 1954) und daß nur ihre oxydierten Umwandlungsprodukte im Harn nachweisbar sind (BUSH, BUTLER und DICKINSON 1953). Zur Oxydation des Hexobarbitals ist O_2 und TPNH notwendig. Die Reaktion wird durch Enzyme der Lebermikrosomen katalysiert (COOPER und BRODIE 1954). Die Aktivität dieses Enzymsystems steht unter dem Einfluß von Glykocorticoiden der Nebennierenrinde (REMMER 1958).

In eigenen Versuchen konnte die Narkoseverkürzung durch Glykocorticoidbehandlung bei weiblichen Ratten (REMMER 1958) bestätigt werden. Eine einmalige Dosis von 1-2 mg/kg 6-Methylprednisolon verkürzt die Narkose um ca. 25%. Bei erwachsenen männlichen Tieren wurde nach Vorbehandlung mit Rindensteroiden erst dann eine ähnliche Schlafzeitverkürzung beobachtet, wenn die Dosis des 6-Methylprednisolons auf das 10-fache gesteigert wurde. (Tab. II). Junge noch nicht geschlechtsreife Ratten verhielten sich so wie weibliche Tiere (Tab. I).

Dagegen benötigten weibliche adrenalektomierte Ratten mehr Glykocorticoide zur Substitution als männliche (Tab. XII). Adrenalektomierte junge Tiere reagierten ebenso wie männliche Ratten. Dieser merkwürdige Unterschied in der Wirksamkeit der Nebennierenrindenhormone auf den Hexobarbitalabbau bei weiblichen und männlichen adrenalektomierten Ratten ist kaum verständlich und schwer zu deuten.

Die Wirkung auf die Hexobarbitalnarkose ist für Glykocorticoide spezifisch, denn sie konnte durch Gaben von Mineralocorticoiden nicht erzielt werden (Tab. V und VI).

Über den Einfluß des männlichen Keimdrüsenhormons auf die Geschlechtsdrüsen ist bekannt, daß erst eine längere Behandlung mit Testosteron eine Wirkung an den Sexualorganen erkennen läßt. Es dauerte eine Woche nach der Kastration, ehe die Samenblase ihr niedrigstes Gewicht erreicht hatte (JUNKMANN 1952). Wird nun Testosteron bei einer täglichen Applikation von 50 γ substituiert, so steigt das Samenblasengewicht wiederum langsam innerhalb von 10 Tagen auf das Dreifache an (ABDERHALDEN 1952).

Da eine Wirkung des Testosterons auf die Geschlechtsorgane erst allmählich zum Ausdruck kommt, wurde in den beiden bereits zitierten Untersuchungen (BUCHEL 1954; ROBILLARD und Mitarb. 1958) zwei Wochen lang Testosteron appliziert, um den Einfluß des männli-

chen Keimdrüsenhormons auf die Narkosedauer nach Gabe kurzwirkender Barbiturate zu prüfen.

In eigenen Versuchen wurde dagegen beobachtet, daß die Wirkung des Testosterons auf den Hexobarbitalabbau sofort einsetzt. Bereits 48 Std. nach Orchidektomie war die Narkosedauer maximal verlängert und änderte sich nicht, auch wenn die Tiere 11 Tage später getestet wurden. Eine einmalige Gabe von 2 mg/kg Testosteronpropionat genügte, um 24 Std. später die Schlafzeit wieder zu normalisieren (Tab. IX). Diese Beobachtungen beweisen, daß der noch unbekannte Testosteroneinfluß auf den Abbau von Hexobarbital in den Lebermikrosomen sich schon nach 24 Std. voll auswirkt.

Bei jungen noch nicht geschlechtsreifen Ratten reichte allerdings eine einmalige Applikation von Testosteron nicht aus, um die Narkosedauer zu verkürzen (Tab. VII). Nach 3 Gaben von 5 mg/kg Testosteronpropionat kam es zu einer deutlichen Verkürzung der Schlafzeit, deren Dauer sich auch nach weiterer Behandlung nicht mehr änderte (Tab. VIII).

Es zeigte sich aber, daß Testosteron keine Wirkung auf die Dauer der Hexobarbitalnarkose junger Ratten besitzt, wenn diesen Tieren die Nebennieren entfernt worden waren (Tab. XI). Auch bei erwachsenen kastrierten und adrenalektomierten männlichen und weiblichen Tieren verkürzte eine alleinige Testosteronapplikation die Schlafzeit nach Hexobarbital nicht (Tab. XIII, XIV und XV). Dagegen gelingt es durch alleinige Gabe von Hydrocortison bei adrenalektomierten Ratten, sowohl bei jungen noch nicht geschlechtsreifen als auch bei erwachsenen zusätzlich orchidektomierten bzw. ovariektomierten Tieren die Dauer der Narkose zu vermindern (Tab. XI, XII, XIII und XV). Dabei ergaben sich zwischen in vivo und in vitro Versuchen geringgradige Unterschiede, die wahrscheinlich auf die längere Dauer der Testosteronbehandlung der Ratten für die Hexobarbitalbestimmung vor dem in vitro Test zurückzuführen sind.

ROBILLARD und Mitarb. (1954) fiel ebenfalls bei erwachsenen kastrierten und adrenalektomierten männlichen und weiblichen Ratten die Unwirksamkeit des Testosterons auf die Dauer der Pentobarbitalnarkose auf. Sie glaubten, daß Testosteron eine vermehrte Ausschüttung von Glykocorticoiden hervorruft, denn mit dem Entfernen der Nebennieren verliert das männliche Keimdrüsenhormon seinen Einfluß auf die Narkosedauer, während Glykocorticoide allein wirksam sind.

Man könnte diese Beobachtungen auch anders deuten: Unter der Wirkung von Glykocorticoiden, die für die Aktivität der oxydierenden Enzyme in den Lebermikrosomen erforderlich sind, wird das Keimdrüsenhormon Testosteron umgewandelt zu einer Verbindung, welche den aktivierenden Einfluß auf den Hexobarbitalabbau der Glykocorticoide noch weiter verstärkt. Ohne die Glykocorticoide der Nebennierenrinde ist daher Testosteron unwirksam. Für diese Annahme sprechen nun neuere Untersuchungen von CONNEY (1961), der feststellte, daß die gleichen Mikrosomenenzyme, welche Arzneimittel wie Hexobarbital oxydieren, auch Testosteron an bestimmten Stellen des Ringes hydroxylieren. Möglicherweise entsteht dabei eine Substanz, die

ihrerseits den Abbau von Hexobarbital beschleunigen kann. Eine solche Verbindung würde sich genauso verhalten wie verschiedene Arzneimittel, die in der Lage sind, oxydierende Mikrosomenenzyme zu aktivieren (REMMER 1958). Eine derartige Deutung würde dann allerdings voraussetzen, daß bei anderen Tierarten, bei welchen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im Abbau von Pharmaka vorkommen, ähnliche Oxydationen am Testosteronmolekül bedeutungslos sind.

Gegen beide Hypothesen spricht, daß Testosteron zusammen mit Hydrocortison nicht stärker auf den Abbau von Hexobarbital wirkt als Hydrocortison allein. Nur bei dem einen in vitro Versuch (Tab. XV), in dem als Versuchstiere adrenalektomierte und ovariektomierte Ratten benutzt wurden, kam es zu einer auffallenden und signifikanten Beschleunigung des Abbaus, wenn Hydrocortison zusammen mit Testosteron 2 Tage länger, insgesamt 5 Tage, appliziert wurde.

Ob nun Testosteron die Umwandlung von Glykocorticoiden begünstigt oder aber durch diese Verbindungen in einen wirksamen Stoff umgewandelt wird, läßt sich aus den vorliegenden Befunden nicht entscheiden. Jedenfalls ist Testosteron nach Adrenalektomie nicht in der Lage, den Abbau kurzwirkender Barbiturate zu beschleunigen, während sein spezifischer Effekt auf das Wachstum der Geschlechtsorgane auch nach Entfernen der Nebennieren nicht verhindert werden kann, denn bei adrenalektomierten Ratten verursacht eine Behandlung mit 1 mg/kg Testosteronpropionat ein Ansteigen des Samenblasengewichtes von 323 mg auf 939 mg/100 g Lebendgewicht (LANGECKER 1952).

Aus diesen Befunden läßt sich folgern, daß die bekannte Wirkung des Testosterons auf die Sexualorgane nicht direkt mit dem Effekt, den es auf den Hexobarbitalabbau ausübt, zusammenhängt.

Zusammenfassung

Es wurde der Einfluß von Steroidhormonen auf die Dauer der Hexobarbitalnarkose untersucht.

Durch Behandlung mit Glykocorticoiden verkürzte sich die Dauer der Narkose bei erwachsenen weiblichen Ratten, während bei erwachsenen männlichen Tieren erst die 10fache Dosis eine geringe Schlafzeitverkürzung bewirkte. Junge, noch nicht geschlechtsreife Ratten verhielten sich wie erwachsene weibliche Tiere.

Desoxycorticosteron hatte keinen verkürzenden Einfluß auf die Dauer der Hexobarbitalnarkose.

Nach Adrenalektomie wurde der geschlechtsspezifische Unterschied der Dauer der Narkose nach Gabe kurzwirkender Barbiturate nicht beobachtet. Weibliche erwachsene Tiere benötigten eine 5 mal höhere Substitutionsdosis an Glykocorticoiden als erwachsene männliche und noch nicht geschlechtsreife Ratten.

Durch Orchidektomie verlängerte sich die Dauer der Hexobarbitalnarkose innerhalb von 14 Stunden nach der Kastration und erreichte die maximale Verlängerung bereits nach 48 Stunden. Wurde mit Testosteron substituiert, konnte schon 24 Stunden nach der Injektion die verlängerte Schlafzeit normalisiert werden.

Während nach Kastration Gaben von 1 - 2 mg/kg Testosteronpropionat täglich ausreichten, um die verlängerte Dauer der Hexobarbitalnarkose wieder zu normalisieren, blieb die Wirkung bei Ratten aus, denen sowohl die Nebennieren als auch Keimdrüsen fehlten.

Ähnlich verhielten sich junge noch nicht geschlechtsreife Ratten. Testosteron übte bei diesen einen schlafzeitverkürzenden Effekt aus, der nach Entfernen der Nebennieren ausblieb.

Die Änderung der Narkosedauer beruht auf der Wirkung der Steroidhormone auf die Oxydation von Hexobarbital in den Lebermikrosomen. Über den Einfluß, den Glykocorticoide und Testosteron allein und gemeinsam auf diese Reaktion ausüben, wurde diskutiert.

TABELLE I

Narkosedauer in Minuten bei erwachsenen weiblichen Ratten 48 Std. nach einer einmaligen subkutanen Gabe von Urbason +)

Dosis mg/kg	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
Kontrolle	8	160	68	6	--	--
0,5	6	180	62	9	-9	--
1 + 2	10	160	50	13	-26	0,001
5	7	160	34	4	-50	0,001
10 + 20	8	160	32	5	-52	0,001

+) = Urbason = 6 Methylprednisolonacetat

$\bar{M}$ = Mittelwert der Schlafzeit in Minuten

σ = mittlere Abweichung

P = Wahrscheinlichkeit der signifikanten Differenzen zwischen beiden Mittelwerten

TABELLE II

Narkosedauer in Minuten bei erwachsenen männlichen Ratten
48 Std. nach einer einmaligen subkutanen Gabe von Urbason +)

Dosis mg/kg	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
Kontrolle	7	200	61	2	--	--
1 + 2	10	210	55	10	-10	0,01
5	6	200	53	6	-13	0,01
10 + 20	8	210	45	13	-26	0,01

+) = Urbason = 6 Methylprednisolonacetat

$\bar{M}$ = Mittelwert der Schlafzeit in Minuten

σ = mittlere Abweichung

P = Wahrscheinlichkeit der signifikanten Differenzen zwischen beiden Mittelwerten

TABELLE III

Narkosedauer in Minuten bei jungen weiblichen Ratten
24 Std. nach der letzten subkutanen Gabe von Urbason +)

Dosis mg/kg	Dauer der Behandlung in Tagen	Anzahl der Ratten	Gewicht der Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	Schlafdauer in Minuten σ	Änderung der Schlafdauer in %	P
Kontrollen	--	10	60	52	8	--	--
1	3	9	55	35	10	-32	0,001
2	3	10	50	24	5	-52	0,001
Kontrollen	--	9	65	58	15	--	--
1	7	7	60	37	12	-36	0,001
2	7	9	50	30	8	-48	0,001
Kontrollen	--	9	90	77	12	--	--
1	10	6	60	49	7	-36	0,001
2	10	8	55	37	8	-52	0,001

+) = Urbason = 6 Methylprednisolonacetat

$\bar{M}$ = Mittelwert der Schlafzeit in Minuten

σ = mittlere Abweichung

P = Wahrscheinlichkeit der signifikanten Differenzen zwischen beiden Mittelwerten

TABELLE IV

Narkosedauer in Minuten bei jungen männlichen Ratten
24 Std. nach der letzten subkutanen Gabe von Urbason +)

Dosis mg/kg	Dauer der Behandlung in Tagen	Anzahl der Ratten	Gewicht der Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung der Schlafdauer in %	P
Kontrollen	--	10	60	56	13	--	--
1	3	9	61	34	9	-39	0,001
2	3	10	50	24	8	-57	0,001
Kontrollen	--	9	60	58	14	--	--
1	7	7	50	37	11	-36	0,001
2	7	9	60	30	8	-48	0,001
Kontrollen	--	9	90	63	13	--	--
1	10	6	70	32	10	-49	0,001
2	10	5	60	38	6	-40	0,001

+) = Urbason = 6 Methylprednisolonacetat

$\bar{M}$ = Mittelwert der Schlafzeit in Minuten

σ = mittlere Abweichung

P = Wahrscheinlichkeit der signifikanten Differenzen zwischen beiden Mittelwerten

TABELLE V

a) Narkosedauer in Minuten bei erwachsenen weiblichen Ratten
24 Stunden nach einer einmaligen subkutanen Gabe von Desoxycorticosteronacetat

Dosis mg/kg	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
Kontrolle	5	140	149	20	--	--
1	8	135	160	43	+ 7	0,5
2	9	130	160	30	+ 7	0,4
5	8	130	181	21	+ 21	0,02
10	5	130	150	19	--	--

b) Narkosedauer in Minuten bei erwachsenen weiblichen Ratten
72 Stunden nach einer einmaligen subkutanen Gabe von Desoxycorticosteronacetat

Dosis mg/kg	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
Kontrolle	4	140	77	3	--	--
1	8	130	83	23	+ 8	0,5
2	9	130	100	13	+30	0,001
5	6	140	102	24	+33	0,05
10	5	130	110	19	+43	0,01

$\bar{M}$ = Mittelwert der Schlafzeit in Minuten

σ = mittlere Abweichung

P = Wahrscheinlichkeit der signifikanten Differenzen zwischen beiden Mittelwerten

TABELLE VI

a) Narkosedauer in Minuten bei erwachsenen männlichen Ratten 24 Std. nach einer einmaligen subkutanen Gabe von Desoxycorticosteronacetat

Dosis mg/kg	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
Kontrolle	9	90	45	8	--	--
1	10	100	58	21	+28	0,1
2	10	100	53	19	+17	0,2
5	10	100	53	20	+18	0,3
10	10	95	64	15	+42	0,01
20	9	100	52	16	+16	0,2

b) Narkosedauer in Minuten bei erwachsenen männlichen Ratten 72 Std. nach einer einmaligen subkutanen Gabe von Desoxycorticosteronacetat

Dosis mg/kg	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
Kontrolle	8	95	46	8	--	--
1	9	100	47	12	+ 2	0,8
2	10	100	48	15	+ 4	0,8
5	10	100	49	16	+ 6	0,6
10	10	95	49	13	+ 7	0,5
20	8	100	42	15	- 8	0,5

$\bar{M}$ = Mittelwert der Schlafzeit in Minuten

σ = mittlere Abweichung

P = Wahrscheinlichkeit der signifikanten Differenzen zwischen beiden Mittelwerten

TABELLE VII

a) Narkosedauer in Minuten bei jungen weiblichen Ratten
24 Std. nach einer einmaligen Gabe von Testosteronpropionat

Dosis mg/kg	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
Kontrolle	10	55	48	14	--	--
1	9	50	58	15	+21	--
2	10	50	63	17	+31	--
5	10	50	53	22	+11	--
10	10	50	59	19	+22	--

b) Narkosedauer in Minuten bei jungen weiblichen Ratten
24 Std. nach der letzten subkutanen Gabe von Testosteronpropionat

Dosis mg/kg	Dauer d. Behandlung in Tagen	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
Kontr.	--	10	50	47	8	--	--
1	3	10	50	33	8	-30	0,001
2	3	10	50	23	6	-51	0,001

c) Narkosedauer in Minuten bei jungen männlichen Ratten
24 Std. nach der letzten subkutanen Gabe von Testosteronpropionat

Dosis mg/kg	Dauer d. Behandlung in Tagen	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
Kontr.	--	10	50	42	13	--	--
1	3	10	50	37	4	-12	--
2	3	10	50	32	7	-24	0,001

$\bar{M}$ = Mittelwert der Schlafzeit in Minuten

σ = mittlere Abweichung

P = Wahrscheinlichkeit der signifikanten Differenzen zwischen beiden Mittelwerten

TABELLE VIII

a) Narkosedauer in Minuten bei jungen weiblichen Ratten
24 Std. nach der letzten subkutanen Gabe von Testosteronpropionat

Dosis mg/kg	Dauer d. Behandlung in Tagen	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
Kontrollen	--	10	50	43	8	--	--
1	3	10	50	28	6	-35	0,001
5	3	10	50	24	4	-44	0,001
Kontrollen	--	9	65	46	11	--	--
1	9	10	65	42	5	- 9	--
5	9	10	70	28	6	-39	0,001

b) Narkosedauer in Minuten bei jungen männlichen Ratten
24 Std. nach der letzten subkutanen Gabe von Testosteronpropionat

Dosis	Dauer d. Behandlung in Tagen.	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
Kontrollen	--	10	50	47	8	--	--
1	3	7	50	41	9	-13	--
5	3	10	50	34	7	-28	0,001
Kontrollen	--	9	70	52	8	--	--
1	9	6	70	44	6	-15	--
5	9	10	65	30	3	-42	0,001

$\bar{M}$ = Mittelwert der Schlafzeit in Minuten

σ = mittlere Abweichung

P = Wahrscheinlichkeit der signifikanten Differenzen zwischen beiden Mittelwerten

TABELLE IX

a) Narkosedauer in Minuten bei erwachsenen männlichen Ratten nach Orchidektomie

	Std. bzw. Tge. nach Kastration	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
scheinop. Kontr.	--	10	170	32	12	--	--
kastriert	14 Std.	11	175	42	15	+31	0,01
scheinop. Kontr.	--	10	170	34	13	--	--
kastriert	26 Std.	11	175	49	18	+44	0,01
scheinop. Kontr.	--	10	140	33	11	--	--
kastriert	48 Std.	11	130	62	24	+88	0,001
scheinop. Kontr.	--	11	150	35	11	--	--
kastriert	5 Tage	9	140	64	24	83	0,001
scheinop. Kontr.	--	10	160	37	7	--	--
kastriert	11 Tage	7	140	61	23	+65	0,001

b) Narkosedauer in Minuten bei erwachsenen männlichen orchidektomierten Ratten 24 Std. nach einer einmaligen subkutanen Injektion von Testosteronpropionat

	Dosis mg/kg	Tage n. Kastrat.	Anzahl der Ratten	Gewicht	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
scheinop. Kontr.	--	--	10	170	35	5	--	--
kastriert	2	13	7	150	39	4	+11	0,05

$\bar{M}$ = Mittelwert der Schlafzeiten in Minuten

σ = mittlere Abweichung

P = Wahrscheinlichkeit der signifikanten Differenzen zwischen beiden Mittelwerten

TABELLE X

a) Narkosedauer in Minuten bei jungen weiblichen, adrenalektomierten Ratten 24 Std. nach der letzten Vorbehandlung

Substanz	Dosis mg/kg	Dauer d. Behandlung in Tagen	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
scheinop. Kontrollen	--	--	8	60	48	4	-39	0,001
adrenalek-tomiert	--	--	4	50	78	10	--	--
Urbason	5	3	9	50	19	4	-76	0,001

b) Narkosedauer in Minuten bei jungen männlichen, adrenalektomierten Ratten 24 Std. nach der letzten Vorbehandlung

Substanz	Dosis mg/kg	Dauer d. Behandlung in Tagen	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
scheinop. Kontrollen	--	--	6	70	44	4	-47	0,001
adrenalek-tomiert	--	--	6	70	83	7	--	--
Urbason	5	3	10	70	32	8	-62	0,001

c) Narkosedauer in Minuten bei jungen weiblichen, adrenalektomierten Ratten 24 Std. nach der letzten Vorbehandlung

Substanz	Dosis mg/kg	Dauer d. Behandlung in Tagen	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
scheinop. Kontrollen	--	--	10	60	49	12	-41	0,001
adrenalek-tomiert	--	--	12	65	83	16	--	--
Hydrocor-tison	2	3	8	60	50	10	-40	0,001
Testo-steron	2	3	4	60	80	12	--	--
H'cortis. + Testoster.	2/2	3	10	60	53	14	-36	0,001

$\bar{M}$ = Mittelwert der Schlafzeit in Minuten

σ = mittlere Abweichung

P = Wahrscheinlichkeit der signifikanten Differenzen zwischen beiden Mittelwerten

TABELLE XI

a) Narkosedauer in Minuten bei jungen weiblichen, adrenalektomierten Ratten 24 Std. nach der letzten Vorbehandlung

Substanz	Dosis mg/kg	Dauer d. Behandlg. in Tagen	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
scheinop. Kontrolle	--	--	10	50	46	13	-42	0,001
adrenalektomiert	--	--	10	50	79	16	--	--
Hydrocortison	2	3	11	50	43	12	-46	0,001
Testosteron	5	3	10	50	77	14	- 3	--

b) Narkosedauer in Minuten bei jungen männlichen, adrenalektomierten Ratten 24 Std. nach der letzten Vorbehandlung

Substanz	Dosis mg/kg	Dauer d. Behandlg. in Tagen	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
scheinop. Kontrollen	--	--	10	55	45	13	-40	0,001
adrenalektomiert	--	--	10	50	75	15	--	--
Hydrocortison	2	3	10	50	44	9	-41	0,001
Testosteron	5	3	10	50	67	13	-14	--

$\bar{M}$ = Mittelwert der Schlafzeit in Minuten

σ = mittlere Abweichung

P = Wahrscheinlichkeit der signifikanten Differenzen zwischen beiden Mittelwerten

TABELLE XII

a) Narkosedauer in Minuten bei erwachsenen männlichen, adrenalektomierten Ratten 24 Std. nach der letzten Vorbehandlung

Substanz	Dosis mg/kg	Dauer d. Behandlg. in Tagen	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
scheinop. Kontrolle	--	--	10	205	46	22	-43	0,001
adrenalektomiert	--	--	10	210	81	15	--	--
Hydrocortison	2	3	10	205	41	19	-49	0,001
Hydrocortison	10	3	11	210	27	11	-67	0,001

b) Narkosedauer in Minuten bei erwachsenen weiblichen, adrenalektomierten Ratten 24 Std. nach der letzten Vorbehandlung

Substanz	Dosis mg/kg	Dauer d. Behandlg. in Tagen	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
scheinop. Kontrollen	--	--	10	180	68	9	-26	0,001
adrenalektomiert	--	--	10	185	91	14	--	--
Hydrocortison	2	3	11	190	90	15	--	--
Hydrocortison	10	3	11	180	71	8	-22	0,001

$\bar{M}$ = Mittelwert der Schlafzeit in Minuten

σ = mittlere Abweichung

P = Wahrscheinlichkeit der signifikanten Differenzen zwischen beiden Mittelwerten

TABELLE XIII

a) Narkosedauer in Minuten

bei erwachsenen männlichen, adrenalektomierten und orchidektomierten Ratten

24 Std. nach der letzten Vorbehandlung

Substanz	Dosis mg/kg	Dauer d. Behandlg. in Tagen	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
scheinop. Kontrolle	--	--	10	150	48	9	-42	0,001
adrenalekt. + orchidekt.	--	--	12	150	82	12	--	--
Testosteron	2	3	8	160	80	27	- 2	--
Hydrocortison	2	3	10	160	57	5	-31	0,001
Testoster. + H'cortis.	2/2	3	9	155	51	6	-38	0,001

b) Der Abbau von Hexobarbital in Prozenten

bei erwachsenen männlichen, adrenalektomierten und orchidektomierten Ratten

in vitro

Substanz	Dosis mg/kg	Dauer d. Behandlg. in Tagen	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Evipanabbau in %	σ
scheinop. Kontrollen	--	--	4	150	46	8
adrenalekt. + orchidekt.	--	--	5	150	21	4
Testosteron	2	5	5	160	12	4
Hydrocortison	2	5	5	160	27	5
Testosteron + H'cortison	2/2	5	4	155	23	5

$\bar{M}$ = Mittelwert der Schlafzeit in Minuten

σ = mittlere Abweichung

P = Wahrscheinlichkeit der signifikanten Differenzen zwischen beiden Mittelwerten

TABELLE XIV

Narkosedauer in Minuten
bei erwachsenen weiblichen, adrenalektomierten und ovariektomierten Ratten
24 Std. nach der letzten Vorbehandlung

Substanz	Dosis mg/kg	Dauer d. Behandlg. in Tagen	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
scheinop. Kontrollen	--	--	10	175	63	7	-35	0,001
adrenalekt. + ovariekt.	--	--	10	180	96	11	--	--
Testosteron	2	3	11	180	92	19	- 4	--
Hydrocortison	2	3	10	180	101	21	+ 5	--
Testoster. + Hydrocortis.	2/2	3	10	185	93	18	- 3	--

$\bar{M}$ = Mittelwert der Schlafzeit in Minuten

σ = mittlere Abweichung

P = Wahrscheinlichkeit der signifikanten Differenzen zwischen beiden Mittelwerten

TABELLE XV

a) Narkosedauer in Minuten

bei erwachsenen weiblichen, adrenalektomierten und ovariektomierten Ratten

24 Std. nach der letzten Vorbehandlung

Substanz	Dosis mg/kg	Dauer d. Behandlg. in Tagen	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Schlafdauer in Minuten $\bar{M}$	σ	Änderung d. Schlafdauer in %	P
scheinop. Kontrollen	--	--	10	180	72	10	-27	0,001
adrenalekt. + ovariekt.	--	--	10	165	99	7	--	--
Testosteron	10	3	10	165	91	6	- 8	--
Hydrocortison	10	3	11	170	76	10	-23	0,001
Testosteron + H'cortison	10/10	3	10	170	70	9	-29	0,001

b) Der Abbau von Hexobarbital in Prozenten

bei erwachsenen, adrenalektomierten und ovariektomierten Ratten in vitro

Substanz	Dosis mg/kg	Dauer d. Behandlg. in Tagen	Anzahl d. Ratten	Gewicht d. Ratten	Evipanabbau in %	σ
scheinop. Kontrolle	--	--	4	180	17	2
adrenalekt. + ovariekt.	--	--	5	165	7	2
Testosteron	10	5	5	165	15	6
Hydrocortison	10	5	5	170	16	4
Testosteron + H'cortison	10/10	5	5	170	36	9

$\bar{M}$ = Mittelwert der Schlafzeit in Minuten

σ = mittlere Abweichung

P = Wahrscheinlichkeit der signifikanten Differenzen zwischen beiden Mittelwerten

Literaturverzeichnis

ABDERHALDEN, R.: Die Hormone, S. 10, Springer Verlag 1952

AXELROD, J., J. REICHENTHAL and B. B. BRODIE: J. Pharmacol. exp. Ther. 112, 49 (1954)

AXELROD, J.: Biol. Chem. 214, 753 (1955)

AXELROD, J.: J. Pharmacol. exp. Ther. 117, 322 (1956)

BONNIER, G.: Biolog. Variationsanalyse (1959)

BRODIE, B. B., R. P. MAICKEL and R. JONDORF: Fed. Proc. 17, 1163 - 1174 (1958)

BRODIE, B. B., J. J. BURNS, L. C. MARK, P. A. LIEF, E. BERNSTEIN and E. M. PAPPER: J. Pharmacol. and exp. Ther. 109, 26 (1953)

BUCHEL, L.: Anesth. et Analg. 11, 268 (1954)

BUSH, M. T., T. C. BUTLER and H. C. DICKSON: J. Pharmacol. exp. Ther. 108, 104 (1953)

CONNEY, A. H.: "Stimulatory Effect of Drugs on Enzymes in Liver that metabolize naturally occuring Compounds." First intern. Pharmacol. Meeting, Stockholm 1961

COOPER, J. R., B. B. BRODIE: J. Pharmacol. exp. Ther. 114, 407 (1955)

EICKSTEDT, K. W., K. P. SCHÄFER: Arch. exp. Path. u. Pharm. 229, 556 - 567 (1956)

FOUTS, J. R. and B. B. BRODIE: J. Pharmacol. exp. Ther. 115, 68 (1955)

HOLCK, G. H. O., M. A. KANAN, L. M. MILLS and E. L. SMITH: J. Pharmacol. exp. Ther. 60, 323 (1957)

JUNKMANN, K.: Arch. exp. Path. u. Pharm. 215, 85 (1952)

LA DU, B. N., L. GAUDETTE, N. TROUSOF and B. B. BRODIE: J. Biol. Chem. 214, 741 (1955)

LANGECKER, H.: Acta endocrinologica 28, 148 - 152 (1958)

LANGECKER, H.: Acta endocrinologica 369 - 377 (1959) 30

LANGECKER, H.: Arch. exp. Path. u. Pharm. 215, 25 (1952), 215, 331, 399 (1959)

LANGECKER, H. und A. RUPPRECHT: Ärztl. Wschr. 28, 538 - 540 (1959)

LEYBOLD, K. und H. STAUDINGER: Klin. Wschr. 18, 952 (1961)

LEYBOLD, K. und H. STAUDINGER: Biochem. Zeitschr. 331, 389 (1959)

NEUBERT, D. und H. HERKEN: Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 225, 453 (1955)

QUINN, G. P., J. AXELROD and B. B. BRODIE: Fed. Proc. 13, 396 (1954)

REMMER, H.: Arch. exp. Path. u. Pharm. 233, 173 (1957)

REMMER, H.: " " " " 233, 184 (1958)

REMMER, H.: " " " " 235, 279 (1959)

REMMER, H.: " " " " 237, 296 (1959)

REMMER, H.: " " " " 238, 36 (1960)

REMMER, H.: Naturwissenschaften 45, 189 (1958)

REMMER, H. u. B. ALSLEBEN: Klin. Wschr. 36, 332 (1958)

REMMER, H., M. SIEGERT u. W. KRAUSE: Arch. exp. Path. u. Pharm. 241, 549 (1961)

RICHARDS, R. K.: Anesthesiology 2, 37 (1941)

RUBIN, B. L.: J. Biol. Chem. 227, 917 (1957)

ROBILLARD, E., D'ORIO A. et J. PELLERIN: Union Méd. du Canada 83, 853 (1954

SCHNEIDER, W. und H. RAUSCHER: Arch. exp. Path. u. Pharm. 224, 137 (1955)

SELYE, H.: Textbook of Endocrinology (1949)

URQUHART, J., F. E. YATES and A. L. HERBST: Endocrinology 64, 702 (1959)

WINTER, C. A. und L. J. FLATAKER: J. Pharm. exp. Ther. 105, 358 (1952)

Zum Abschluß möchte ich mir erlauben, Herrn Professor Dr. med. Herbert Remmer für seine wertvollen Anregungen und Vorschläge, die meine Arbeit entscheidend förderten, aufrichtig zu danken.

Mein besonderer Dank gilt auch dem damaligen kommissarischen Leiter des Veterinär-Pharmakologischen Instituts Herrn Professor Dr. Dr. Dr. Günther Schützler für das große Interesse, das er für das Zustandekommen der Arbeit gezeigt hat.

Auch danke ich Herrn Dr. Martin Siegert vom Veterinär-Pharmakologischen Institut für wertvolle Hinweise und Ratschläge.

Lebenslauf

Am 26. 3. 1934 wurde ich, Werner Grams, als zweiter Sohn des praktischen Tierarztes Dr. med. vet. Erwin Grams und seiner Ehefrau Klara Grams, geb. Marunde, in Lobsens/Westpreußen geboren. Nach 4 Grundschuljahren in Graudenz (Westpreußen) besuchte ich die Grundschule in Meiningen (Thüringen) und anschließend die Gymnasien in Meiningen (Thüringen) und Sondershausen (Thüringen). Dort bestand ich am 6. Juni 1955 die Reifeprüfung. Mit dem veterinärmedizinischen Studium begann ich im Sommersemester 1956 an der Justus-Liebig-Universität in Gießen, wo ich nach dem Wintersemester 1958/59 die Tierärztliche Vorprüfung ablegte. Anschließend setzte ich die Ausbildung an der Freien Universität Berlin fort. Im Frühjahr 1960 begann ich mit der Anfertigung der vorliegenden Arbeit. Nach Ablegen der Tierärztlichen Hauptprüfung am 13. Juli 1961 war ich 6 Monate an der Klinik für Tierärztliche Ambulanz der Freien Universität Berlin als Veterinärpraktikant tätig und erhielt am 15. Februar 1962 die Bestallung als Tierarzt.